

cGAS/STING 通路及其在针刺改善类风湿性关节炎的神经免疫机制研究新思路*

李媛^{1,2**}, 徐媛³, 苑功名³, 卢圣锋^{1,2}, 王宁^{1**}

(1. 南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院 南京 210023;

2. 南京中医药大学教育部针药结合重点实验室 南京 210023; 3. 天津中医药大学针灸推拿学院 天津 301617)

摘要: 针灸常用于类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)的临床治疗。但其作用机制不清。DNA 传感通过环磷酸鸟苷-腺苷合酶(Cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子(Stimulator of interferon genes, STING)途径激活先天免疫,诱导炎症反应。同时,STING 介导的 I 型干扰素(Type-I interferons, IFNs-I)信号被证明是伤害性感受的关键调控分子,成为 RA 干预的潜在靶点。本文回顾了 cGAS/STING 激活和信号转导的分子机制和功能,特别强调了这一信号通路在周围神经系统神经免疫交互中的抗伤害性作用,并设想了针刺改善 RA 的神经免疫机制研究的新思路,为针刺治疗 RA 等免疫失常相关的自身免疫疾病提供新的研究方向,并为干预 STING 途径的临床转化提供新的策略和方法。

关键词: 针刺 类风湿性关节炎 cGAS/STING 通路 神经免疫机制 研究思路

doi: 10.11842/wst.20230323008 中图分类号: R245.31 文献标识码: A

炎症是由病原体和组织损伤引发的适应性反应,在正常情况下是可逆的。然而,在许多慢性疾病中,炎症反应持续并导致显著的组织器官损伤。近年来,越来越多的证据表明,炎症反应异常与许多慢性疾病密切相关,尤其是自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、痛风和糖尿病等。慢性炎症反应与自身免疫性疾病密切相关^[1],其特点是丧失免疫自我耐受,随后出现多器官炎症和破坏。RA 是一种慢性免疫介导的炎症性疾病,以多关节病变和高度全身性炎症为特征,并伴有多种关节外并发症。RA 的发病机制复杂,涉及先天免疫和适应性免疫。生物通路中的新靶标分子和细胞的发现提高了对 RA 免疫生理病理学的认识,成为治疗干预的靶点。通过更好地理解这些免疫调节信号通路,可以设想新的 RA 治疗策略,旨在平

衡和解决炎症,而不是抑制炎症^[2]。

针灸疗法常用于 RA 等免疫异常相关性疾病的临床治疗^[3],对于 RA 患者症状的改善有着积极作用^[4]。针灸与免疫的关系历史渊源,并在长期的临床实践中不断发展。从《黄帝内经》到现代免疫学虽然跨越了二千多年,但其主要理论都是强调机体自身平衡是防治疾病的重要因素,机体的整体调节是其作用基础。现代研究也发现针灸具有对免疫系统整体和双向调控的作用^[5],免疫细胞^[6]、免疫炎症相关分子及信号通路^[7]是针灸发挥调节效应的重要途径。然而,针刺改善 RA 的神经免疫机制仍不明确。近年来,介导先天免疫的重要信号通路,如 cGAS/STING 途径与 RA 等自身免疫性疾病、慢性炎症、神经退行性疾病以及代谢紊乱、肿瘤等多种病理过程密切相关,但其在针灸治疗 RA 中的作用尚不明确。因此,本文通过检索

收稿日期:2023-03-23

修回日期:2023-09-07

* 江苏省教育厅面上项目(22KJB360009):STING/IFN 信号在针刺调控 Nav1.7 中的作用及机制研究,负责人:李媛;江苏省自然科学基金青年项目(BK20230453):芳香烃受体 AhR 介导针刺调节 RA 肠-关节轴免疫稳态的作用及机制研究,负责人:李媛;江苏省卫健委医学科研项目(Z2023032):针刺通过“AhR-肠道 Th17/Treg-关节 STING 途径”轴调控 RA 肠-关节轴免疫稳态的作用及机制,负责人:李媛。

** 通讯作者:王宁,讲师,主要研究方向:针药结合治疗骨关节病。

PubMed, 检索式: (Rheumatoid Arthritis) OR (RA) OR (Inflammation Arthritis) OR (Autoimmune diseases) OR (Inflammation) AND (Acupuncture and Moxibustion) OR (Acupuncture) OR (Moxibustion) OR (Electroacupuncture) OR (Auricular Acupuncture) OR (Acupoints); (Rheumatoid Arthritis) OR (RA) OR (Inflammation Arthritis) OR (Autoimmune diseases) OR (Inflammation) AND (cGAS-STING); (Rheumatoid Arthritis) AND (Acupuncture and Moxibustion) OR (Acupuncture) OR (Moxibustion) OR (Electroacupuncture) AND (cGAS-STING) 和中国知网(CNKI), 检索式: #1: “类风湿性关节炎”或“炎症性关节炎”; #2: “针灸”或“针刺”或“灸”或“电针”或“耳针”或“穴位”; #3: “cGAS-STING”; #4: #1和#2和#3, 聚焦cGAS/STING信号通路激活和信号转导的分子机制和及其在RA中发挥的重要功能机制的最新研究进展, 并以此为基础设想了针刺改善RA的神经免疫机制研究的新思路, 以期针刺治疗RA等免疫失常相关的自身免疫疾病提供新的研究方向和干预靶点。

1 cGAS/STING 通路

双链DNA(Double-stranded DNA, dsDNA)传感器环磷酸鸟苷-腺苷合酶(Cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)和干扰素基因刺激因子(Stimulator of interferon genes, STING)作为必要的免疫监测介质已成为研究热点^[8]。cGAS/STING通路促进I型干扰素(Type-I interferons, IFNs-I)的炎症信号反应和其他细胞过程, 如自噬、细胞存活、衰老, 并与其他先天免疫通路相互作用, 参与调节感染、炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症。针对这一通路的治疗方法有望在未来应用于临床。胞浆内的dsDNA被DNA传感器cGAS识别, 以警示宿主免疫系统。DNA与cGAS结合诱导其作为一种核苷酸转移酶的催化活性, cGAS将三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)和三磷酸鸟苷(Guanosine triphosphate, GTP)转化为环二核苷酸(Cyclic dinucleotide, CDN)分子, 称为2'3'-cGMP-AMP。2'3'-cGAMP作为内源性宿主衍生的第二信使, 随后与定位于内质网膜的STING结合, STING的构象变化、翻译后修饰以及与关键磷酸激酶(如TANK-binding kinase 1, TBK1)的相互作用, 促进STING介导的下游信号通路。STING通路最终诱导干扰素调节因子3

(Interferon regulatory factor 3, IRF3)和核因子κB(Nuclear factor kappa-B, NF-κB)两种主要转录因子的激活。通过结合IRF3诱导IFNs-I表达和分泌(如IFNβ), 随后通过IFNα/β受体1和2的异二聚体(IFNα/βreceptor 1 and 2, IFNAR1/2)进一步诱导信号转导, 导致大量具有广泛抗病毒活性的IFNs-I的表达。NF-κB通过与IRF3协同促进IFNs-I的产生。同时, NF-κB的激活对于许多在宿主防御过程中起作用的促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(Tumour necrosis factor, TNF)和白介素(Interleukin-6, IL-6)的转录上调也很重要。

1.1 cGAS/STING 通路在RA中的研究

cGAS/STING作为一个重要的免疫炎症通路, 成为RA治疗的潜在靶点。胞质dsDNA感应触发先天性免疫反应, 提供对病毒或细菌感染的保护, 有助于自身免疫性疾病并产生抗肿瘤适应性免疫^[9]。DNA传感器通过STING途径激活先天免疫并诱导炎症反应^[10]。STING是一种启动IFNs-I产生的胞质DNA传感器。据报道, STING的功能既是促炎症信号转导又是抗炎症的负调节因子^[10-12]。STING在特定刺激下对特定细胞类型的作用是不同的。STING在适应性免疫中的反调节作用可以保持炎症与耐受之间的平衡。研究表明STING在胶原诱导关节炎模型中对B细胞功能起到负调控的作用, 抑制STING可促进抗胶原抗体和B细胞存活^[13]。IFNs-I信号传导和产生的干扰可驱动自身免疫发展^[14]。症状前的RA患者在症状出现前IFNs-I增加^[15]。RA患者也表现为在滑膜液及外周血单核细胞中IFNs-I基因的高表达^[16]。然而, IFNs-I在关节炎和骨稳态中的作用提示了其加速关节炎和骨损伤的作用。在抗原诱导的关节炎模型中, IFN-α受体敲除小鼠的关节炎严重程度高于野生型小鼠^[17-18]。此外, 有研究报道STING调节DNase II(一种降解双链DNA的溶酶体核酸酶)缺乏引起的异常骨形成, 促进成骨细胞的招募和功能, 提升识别先天免疫和骨连接的途径可能是揭示治疗自身免疫性疾病中骨异常的新靶点^[19]。

近年来研究结果表明dsDNA在RA患者的滑膜和细胞质中显著增加, cGAS-STING表达升高, 促进RA成纤维细胞样滑膜细胞(Fibroblast like synovocytes, FLS)的炎症细胞因子分泌, 引发炎症反应。RA FLS胞质中dsDNA的异常积累通过调控cGAS/STING通路

在促进 RA 滑膜炎症中发挥了重要作用^[20]。在最新的研究中同样揭示了 TNF 诱导 IFNs- I 的产生依赖于 cGAS/STING, 且胞质中线粒体 DNA (Mitochondrial DNA, mtDNA) 表达增加。此外, 在炎症性关节炎的血清转移模型中, 抑制 cGAS 或 STING 活性会破坏 TNF 和 IFNs- I 信号之间的联系, cGAS 缺乏阻断干扰素反应, 减少炎症细胞浸润和关节肿胀, 关节病理得到改善^[21]。这些结果提示 cGAS/STING 可能是炎症性关节炎和其他 TNF- 依赖性疾病的一个新的治疗靶点, 为 RA 的发病机制提供了新的见解。

1.2 STING 途径介导的抗伤害性感受作用

炎症通常通过产生促炎介质来诱发疼痛, 但越来越多的证据也表明, 炎症通过诱导抗炎和促炎介质来缓解疼痛^[22-23]。疼痛是一种本能, 通过其哨兵功能, 编码了避免行为, 保护有机体免受潜在危险, 疼痛的神经编码预先编程了有机体未来的危险。在这个至关重要的系统中, 由于它有助于机体的物理完整性, 主要的痛觉感受器感觉神经元处于中间位置, 作为主要危险信号的神经集成器, 由炎症调节, 并协调非特异性防御和更特异性的免疫反应。

2021 年杜克大学纪如荣教授团队研究发现 STING 是伤害性感受的关键调控因子, 主要通过调节伤害性感受器中的 IFNs- I 信号来发挥功能^[24]。STING 信号作为早期炎症反应的一部分, 由细菌或病毒感染以及组织损伤触发, 具有强大的抗伤害作用。STING 可以增强痛觉受体表达和分泌 IFNs- I (IFN α 和 IFN β), 然后通过自分泌/旁分泌的方式向痛觉受体表达的 IFNs- I 受体发出信号。重要的是, 这一信号涉及酪氨酸激酶 2 (Tyrosine kinase 2, TYK2), 介导免疫和炎症信号通路的细胞内酶。TYK2 激酶信号转导可抑制电压门控钠通道 (其中 Nav1.7 对动作电位的生成至关重要^[25]) 和电压门控钙通道 (对神经递质释放至关重要) 的促痛觉功能。在基础科学领域, 一个有趣的目标可能是 STING 对痛觉感受器的影响, 这将反过来影响免疫细胞。这就引出了一个重要的问题, 即免疫细胞的反馈如何调节 STING 的镇痛作用? 在免疫介导的 STING 镇痛功能减弱的情况下, 通过阻断 STING 下游免疫介导的促痛作用, STING 的镇痛作用可能会进一步增强。展望未来, 在慢性难治性疼痛中使用低剂量的 IFNs- I (IFN α 或 IFN β 用于恶性肿瘤、感染、无菌性炎症和自身免疫性疾病的辅助治疗) 似

乎是一个明确而直接的转化机会^[26]。

2 基于 STING/IFNs-I 信号初探针灸改善 RA 的神经免疫新机制

尽管现代治疗 RA 的化学药品和生物制剂可以实现良好的疾病控制, 但此类药物具有一定的毒副作用和局限性, 且目前的免疫调节疗法无法在无药缓解中维持长期的生理调节, 在一定程度上限制了其在临床上的使用^[2]。针灸在调节炎症、免疫和疼痛方面具有独特优势, 对于治疗 RA 这种伴有疼痛的免疫炎症性疾病可发挥多途径、多水平的调节。针刺作为一种物理刺激, 可引起穴区广泛的神经纤维传入, 同时激活神经末梢伤害性感受器上的离子通道, 传入冲动, 将针刺信号转化成电或化学信号, 形成针刺穴位微环境物理化学耦合网络, 介导神经-免疫/炎症调节效应。因此, 串联穴区局部始动环节与针效响应环节对于揭示针刺神经免疫调控机制是至关重要的。基于前文 STING 途径参与 RA 最新研究进展, 初探 STING/IFNs- I 信号在针刺改善 RA 的神经免疫作用机制, 旨在为针灸神经免疫调节和针刺镇痛提供新的研究方向和思路。

2.1 穴区感觉神经末梢阳离子通道激活介导的 Ca²⁺ 内流可能是针灸启动神经免疫调控的初始诱发信号

穴区外周感觉神经末梢阳离子通道如瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 被激活后引起 Ca²⁺ 内流, 在诱导针刺镇痛效应中发挥重要作用^[27]。Ca²⁺ 作为调节细胞的第二信使, 参与疼痛信号的传递和调制。早前通过应用 TRPV1 激动剂, 带电电压门控钠通道 (Voltage-gated sodium channels, VGSCs 或 Navs) 阻滞剂可以靶向到 Navs, 产生特异性疼痛的局部麻醉^[28]。TRPV1 的激活介导大量 Na⁺、Ca²⁺ 内流, 细胞内 Ca²⁺ 蓄积会导致 Ca²⁺ 依赖的蛋白酶激活和细胞骨架分解, 致使局部 Navs 功能受损。TRPV1 抑制剂诱导 TRPV1 通道完全阻断, 并通过阻断 Na⁺、Ca²⁺ 等阳离子的内流来阻止膜电位的去极化, 导致 Navs 失活^[29]。早前研究发现激光针灸可激活 TRPV1, 当温度升高到 43°C 时, 导致细胞内 Ca²⁺ 内流增加^[30-31]。不仅是热刺激, 机械性刺激也被证明与 TRPV1 的激活有关。在原代神经元上进行的全细胞膜片钳实验显示, 膜片移液管通过吸力改变细胞外介质渗透压和压力, 导致 TRPV1 介导的电流增

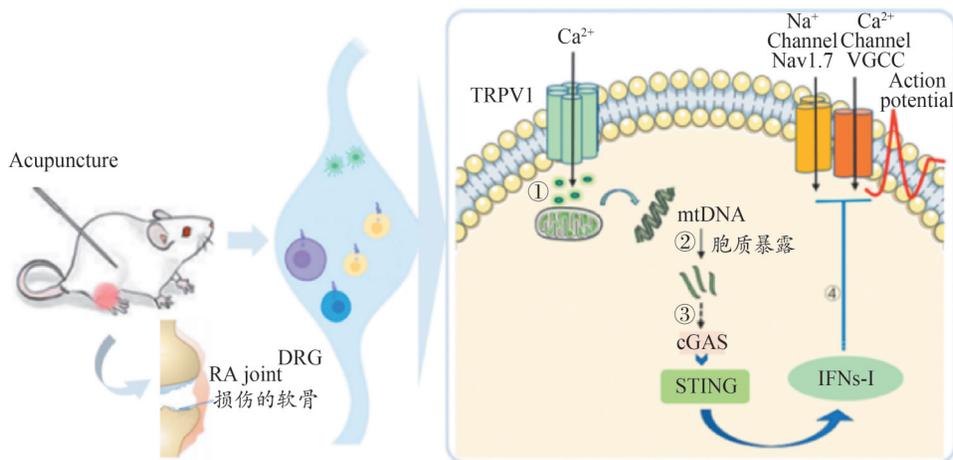


图1 STING/IFN-1信号介导针刺改善RA神经免疫调控机制研究思路图

加^[32]。进一步研究显示通过机械刺激背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)神经元,发现有36%神经元出现Ca²⁺内流增加,且Ca²⁺内流响应类型不完全相同^[33]。周围神经系统和免疫系统在建立内稳态、炎症和疾病方面的交互作用中得到越来越广泛的关注和研究^[34]。DRG感觉神经元深度测序的结果表明大量在免疫细胞中表达的宿主防御相关分子模式受体也在伤害性感受器上表达,如Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)、STING、IFNs- I 相关受体等^[24]。因此,针灸激活并打开穴区感觉神经末梢TRPV1通道,诱导感觉神经元Ca²⁺内流信号,可能是针刺调控促痛觉离子通道介导神经免疫交互作用的初始作用靶点。

2.2 Ca²⁺内流超载可通过诱导mtDNA暴露介导STING/IFNs- I 信号激活

线粒体是Ca²⁺和Na⁺转运和信号转导的主要细胞枢纽。Ca²⁺大量内流造成的细胞内Ca²⁺超载是参与线粒体肿胀、外膜破裂,凋亡因子及mtDNA释放至胞质中的重要信号之一^[35]。线粒体在控制TRPV1介导的线粒体Ca²⁺和Na⁺通量与痛觉活动中发挥重要作用。研究表明辣椒素诱导的线粒体损伤由线粒体Ca²⁺超载和或活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生介导。高剂量辣椒素通过激活TRPV1引发Ca²⁺内流超载,导致线粒体钙稳态破坏和线粒体功能障碍^[36-37]。STING作为免疫调节的重要因子,在感染、氧化应激、代谢改变等病理条件下,可被暴露在胞质中的dsDNA(包括核DNA和mtDNA)激活,从而导致自身免疫性或炎症性疾病^[38]。STING有Ca²⁺结合位点并参与其调控^[39]。胞质Ca²⁺增加可引起线粒体形态和功能活动的剧烈变

化,通过线粒体内膜开放的非特异性孔隙(即线粒体通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, mPTP))引起mtDNA暴露,激活cGAS/STING/IFNs- I 信号通路,发挥神经免疫调控效能。

3 结语

基于cGAS/STING激活和信号转导的分子机制和功能,尤其在周围神经系统神经免疫交互中的抗伤害性作用,设想针刺改善RA的神经免疫机制研究的新思路,提出STING/IFNs- I 信号可能是针灸发挥神经免疫调控的关键靶点。具体来说,将针刺对RA在外周神经免疫调控靶器官聚焦到DRG,以穴区感觉神经元对Ca²⁺高渗透性的机械敏感性阳离子通道TRPV1为初始激活环节, Ca²⁺内流信号作为“信使”,触发mtDNA泄露、诱导cGAS/STING/IFNs- I 途径激活, STING/IFNs- I 作为关键调控通路,电压门控离子通道(Nav1.7或VGCC)为靶效应节点,结合前期针刺足三里对完全弗氏佐剂(Complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的炎症性关节炎模型的针刺镇痛效应平台,提出针刺通过调控外周感觉神经元STING/IFNs- I 信号改善RA的神经免疫机制新思路(见图1),以期针刺治疗RA提供新的研究方向和潜在干预靶点。然而,STING途径作为先天免疫应答信号,同时触发NF-κB介导的炎症级联反应,诱发促炎细胞因子产生。值得深思和探讨的是,STING途径是如何协调IFNs- I 介导先天免疫应答,NF-κB介导的炎症级联反应和抗伤害性感受(抑制Nav1.7或VGCC)三条不同途径的平衡。推测针刺在其中可能发挥重要调控作用,通过调节STING途径介导的免疫-炎症-神经网络,纠正机

体自身免疫慢性激活、慢性炎症及慢性疼痛,从整体上多途径多水平恢复机体功能稳态。未来的研究将

深入探讨针刺在免疫-炎症-神经网络中扮演的角色及其调控机制。

参考文献

- Duan L H, Rao X Q, Sigdel K R. Regulation of inflammation in autoimmune disease. *J Immunol Res*, 2019, 2019:1-2.
- Aletaha D, Smolen J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*, 2018, 320(13):1360-1372.
- 赵宇杉,陈煜宇,齐张咏,等. 类风湿关节炎的针灸疗法临床应用概况. 风湿病与关节炎, 2021, 10(10):74-80.
- Li H C, Man S L, Zhang L, et al. Clinical efficacy of acupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5264977.
- 苏虹,栗胜勇,羊璞,等. 针灸治疗类风湿关节炎作用机制研究进展. 针刺研究, 2023, 48(5):500-507.
- Yu N N, Yang F M, Zhao X, et al. Manual acupuncture at ST36 attenuates rheumatoid arthritis by inhibiting M1 macrophage polarization and enhancing Treg cell populations in adjuvant-induced arthritic rats. *Acupunct Med*, 2023, 41(2):96-109.
- 解明月,张慧,王亚玲,等. 基于细胞通路的针灸治疗类风湿关节炎镇痛、抗炎机制研究. 中医药临床杂志, 2017, 29(10):1586-1588.
- Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9):501-521.
- González-Navajas J M, Lee J, David M, et al. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(2):125-135.
- Barber G N. STING: Infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(12):760-770.
- Burdette D L, Vance R E. STING and the innate immune response to nucleic acids in the cytosol. *Nat Immunol*, 2013, 14(1):19-26.
- Nakhaei P, Hiscott J, Lin R T. STING-ing the antiviral pathway. *J Mol Cell Biol*, 2010, 2(3):110-112.
- Tansakul M, Thim-Uam A, Saethang T, et al. Deficiency of STING promotes collagen-specific antibody production and B cell survival in collagen-induced arthritis. *Front Immunol*, 2020, 11:1101.
- Ivashkiv L B, Donlin L T. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1):36-49.
- Lübbers J, Brink M, van de Stadt L A, et al. The type I IFN signature as a biomarker of preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5):776-780.
- van der Pouw Kraan T C T M, Wijbrandts C A, van Baarsen L G M, et al. Rheumatoid arthritis subtypes identified by genomic profiling of peripheral blood cells: Assignment of a type I interferon signature in a subpopulation of patients. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(8):1008-1014.
- Ying F, Chalise J P, Narendra S C, et al. Type I IFN protects against antigen-induced arthritis. *Eur J Immunol*, 2011, 41(6):1687-1695.
- Conigliaro P, Perricone C, Benson R A, et al. The type I IFN system in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*, 2010, 43(3):220-225.
- Baum R, Sharma S, Organ J M, et al. STING contributes to abnormal bone formation induced by deficiency of DNase II in mice. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2):460-471.
- Wang J N, Li R R, Lin H B, et al. Accumulation of cytosolic dsDNA contributes to fibroblast-like synoviocytes-mediated rheumatoid arthritis synovial inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105791.
- Willemsen J, Neuhoff M T, Hoyler T, et al. TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis. *Cell Rep*, 2021, 37(6):109977.
- Laumet G, Edralin J D, Dantzer R, et al. CD3+ T cells are critical for the resolution of comorbid inflammatory pain and depression-like behavior. *Neurobiol Pain*, 2020, 7:100043.
- Willemsen H L D M, Eijkelkamp N, Garza Carbajal A, et al. Monocytes/Macrophages control resolution of transient inflammatory pain. *J Pain*, 2014, 15(5):496-506.
- Donnelly C R, Jiang C Y, Andriessen A S, et al. STING controls nociception via type I interferon signalling in sensory neurons. *Nature*, 2021, 591(7849):275-280.
- Chang W, Berta T, Kim Y H, et al. Expression and role of voltage-gated sodium channels in human dorsal root ganglion neurons with special focus on Nav1.7, species differences, and regulation by paclitaxel. *Neurosci Bull*, 2018, 34(1):4-12.
- Liedtke W. STING-ing pain: How can pro-inflammatory signaling attenuate pain? *Neurosci Bull*, 2021, 37(7):1075-1078.
- Chen H C, Chen M Y, Hsieh C L, et al. TRPV1 is a responding channel for acupuncture manipulation in mice peripheral and central nerve system. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5):1813-1824.
- Binshtok A M, Bean B P, Woolf C J. Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature*, 2007, 449(7162):607-610.
- Bamps D, Vriens J, de Hoon J, et al. TRP channel cooperation for nociception: Therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61:655-677.
- Wang L N, Zhang D, Schwarz W. TRPV channels in mast cells as a target for low-level-laser therapy. *Cells*, 2014, 3(3):662-673.
- Wang L N, Hu L, Grygorczyk R, et al. Modulation of extracellular ATP content of mast cells and DRG neurons by irradiation: Studies on underlying mechanism of low-level-laser therapy. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:630361.
- Kanai Y, Hara T, Imai A, et al. Differential involvement of TRPV1 receptors at the central and peripheral nerves in CFA-induced

- mechanical and thermal hyperalgesia. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 59(5):733–738.
- 33 Shen D, Zheng Y W, Zhang D, *et al.* Acupuncture modulates extracellular ATP levels in peripheral sensory nervous system during analgesia of ankle arthritis in rats. *Purinergic Signal*, 2021, 17(3):411–424.
- 34 Klein Wolterink R G J, Wu G S, Chiu I M, *et al.* Neuroimmune interactions in peripheral organs. *Annu Rev Neurosci*, 2022, 45: 339–360.
- 35 Hurst S, Hoek J, Sheu S S. Mitochondrial Ca^{2+} and regulation of the permeability transition pore. *J Bioenerg Biomembr*, 2017, 49(1):27–47.
- 36 Xu S C, Cheng X, Wu L Y, *et al.* Capsaicin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma cells via TRPV1-mediated mitochondrial calcium overload. *Cell Signal*, 2020, 75:109733.
- 37 Stanford K R, Hadley S H, Barannikov I, *et al.* Antimycin A-induced mitochondrial dysfunction activates vagal sensory neurons via ROS-dependent activation of TRPA1 and ROS-independent activation of TRPV1. *Brain Res*, 2019, 1715:94–105.
- 38 Decout A, Katz J D, Venkatraman S, *et al.* The cGAS–STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9):548–569.
- 39 Mathavarajah S, Salsman J, Delleire G. An emerging role for calcium signalling in innate and autoimmunity via the cGAS–STING axis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50:43–51.

cGAS/STING Pathway and its Neuroimmune Mechanism in the Improvement of Rheumatoid Arthritis by Acupuncture

LI Yuan^{1,2}, XU Yuan³, YUAN Gongming³, LU Shengfeng^{1,2}, WANG Ning¹

(1. College of Acupuncture and Massage, Health and Rehabilitation College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China ;2. Key Laboratory of Acupuncture and Medicine Research of Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China ;3. College of Acupuncture-moxibustion and Tuina, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China)

Abstract: Acupuncture is often used in the clinical treatment of Rheumatoid arthritis (RA). However, its mechanism of action remains unclear. DNA sensing activates innate immunity and induces inflammatory responses through the cyclic GMP–AMP synthase (cGAS)/stimulator of interferon genes (STING) pathway. Meanwhile, STING mediated type- I interferons (IFNs- I) signaling has been proved to be a key regulatory molecule of nociception , which has become a potential target for RA treatment. This article reviews the molecular mechanisms and functions of cGAS/STING activation and signal transduction, with particular emphasis on the antinociception effect of this signaling pathway in neuro-immune interactions in the peripheral nervous system, and envisage new ideas for the study of the neuroimmune mechanism of acupuncture in improving RA, which provides a new research direction for the treatment of RA and other autoimmune diseases related to immune disorders. It also provides new strategies and methods for the clinical transformation of intervention STING pathway.

Keywords: Acupuncture, Rheumatoid arthritis, cGAS/STING pathway, Neuroimmune mechanism, Research ideas

(责任编辑: 刘玥辰)